Synthese der Ecgoninsäure.

Studien zur Synthese des Hygrins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

(II. Sektion)

der

Königl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Charles Hollander

aus Baltimore.

München

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrasse Nr. 1

1902.

Synthese der Ecgoninsäure.

Studien zur Synthese des Hygrins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

(II. Sektion)

der

Königl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Charles Hollander

aus Baltimore.

ACAD.
MED. DENT.
BIBL.

München

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrasse Nr. 1

1902.

Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548324_0082

Vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es gewährt mir eine grosse Freude, auch an dieser Stelle meinem lieben und hochverehrten Lehrer, Herrn Privatdozenten Dr. Richard Willstätter, auf dessen Veranlassung und unter dessen liebenswürdiger und anregender Leitung diese Arbeit entstanden ist, sowie Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolf v. Baeyer für das meinem Studium entgegengebrachte Interesse meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Inhaltsübersicht.

I. Synthese der Ecgoninsäure.

1. Einleitung 9
2. Theoretischer Teil 13
3. Experimenteller Teil 15
   a) Dichlormukonsäure 15
   b) $\Delta\beta\gamma$-Dihydromukonsäure 16
   c) β-Bromadipinsäure 17
   d) N-Methylpyrrolidon-α-essigsäure (r-Ecgoninsäure) . . . 18
      α) Darstellung 18
      β) Eigenschaften 20
   e) Aufspaltungsversuche 22
   f) Ecgoninsäurechlorhydrat 22
   g) Silbersalz der Ecgoninsäure 23
   h) Ecgoninsaures Kupfer 24
   i) Methylester der r-Ecgoninsäure 26

II. Studien zur Synthese des Hygrins.

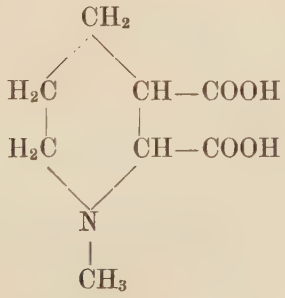
1. Einleitung 28
2. Theoretischer Teil 29
3. Experimenteller Teil 35
   a) Propionylessigester 35
   b) Äthyldehydrohexoncarbonsäurecester 36
   c) Brompropylpropionylessigester 38
   d) α,δ-Dibrompropylpropionylessigester 40
   e) Produkte der Einwirkung von Methylamin auf α,δ-Dibrom-propylpropionylessigester 40
   f) 1,4-Dibrom-5-heptanon 42
   g) Einwirkung von Methylamin auf 1,4-Dibrom-5-heptanon . 43

Tabellarische Übersicht der Reaktionen der beiden Amidoketone und des Hygrins 47

Synthese der Ecgoninsäure.

Einleitung.

Bei der Erforschung der Konstitution des Tropins, der Spaltungsbase des Atropins war G. Merling[1]) durch Oxydation mittelst Chromsäure in schwefelsaurer Lösung zu der Tropinsäure gelangt, für die er folgende Formel einer N-Methylpiperidindicarbonsäure aufstellte:

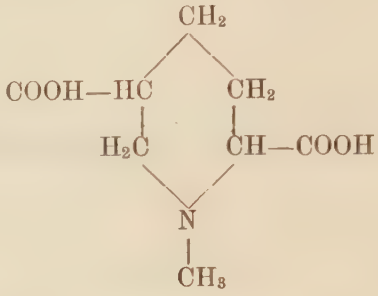


Acht Jahre später erhielt C. Liebermann[2]) dieselbe Säure, aber in einer optisch aktiven Form, bei der Oxydation des Ecgonins und als Nebenprodukt eine zweite aktive Säure, die er Ecgoninsäure benannte. Hierbei entschied er sich gleichfalls für die von Merling aufgestellte Formel. Einer Säure von ähnlichen Eigenschaften und derselben Zusammensetzung wie die Ecgoninsäure, jedoch mit niedrigerem Schmelzpunkt, begegnete Liebermann bei der Oxydation des Tropins. Zwischen den beiden Oxydationsprodukten des Tropins

1) Ann. 216, 348 (1882).
2) Ber. 23, 2518 (1890) und Ber. 24, 606 (1891).

und Ecgonins hat sich späterhin ein sehr enger Zusammenhang ergeben, der indes zunächst verkannt wurde.

Spätere Untersuchungen von Merling[1]) führten zu einer veränderten Annahme hinsichtlich der Stellung der Carboxyle in der Tropinsäure:



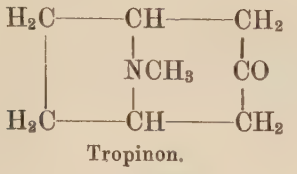
Entgegen diesen Anschauungen wollte A. Ladenburg[2]) in der Tropinsäure wegen ihrer Permanganatempfindlichkeit eine ungesättigte Aminosäure mit offener Kohlenstoffkette erblicken; aber den damals schon bekannten Thatsachen trug diese Ansicht nicht genügend Rechnung.

Die glänzenden Untersuchungen R. Willstätter's[3]), die in rascher Folge die Konstitution des Tropins und Ecgonins bis in alle Einzelheiten klarlegten, brachten auch für die Tropinsäure die endgiltige Erklärung[4]). Mit Hilfe der Methode der erschöpfenden Methylierung von A. W. Hofmann[5]) baute er die Tropinsäure zunächst zu Methyltropinsäure, einer ungesättigten Aminosäure mit offener Kette ab; diese führte er durch Abspaltung des Stickstoffs in eine Dicarbonsäure mit zwei doppelten Bindungen, der Piperylendicarbonsäure über, welche bei der Reduktion normale Pimelinsäure lieferte. Es musste demnach in der Tropinsäure und damit auch im Tropin ein unverzweigtes Skelett von sieben Kohlenstoffatomen vorhanden sein.

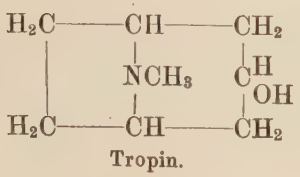
Da nun durch die Existenz des Dibenzaltropinons[6]) bewiesen worden war, dass im Tropinon zwei Methylengruppen in der Nachbarschaft des Carboxyls sassen, so konnten für das Tropinon und mithin

1) Ber. 24, 3108 (1891).
2) Ber. 24, 1632 (1891).
3) Ber. 28, 2277 und 3271 (1895); 31, 1534 und 1587 (1898).
4) Ber. 31, 1534 (1898).
5) Ber. 14, 494 und 659 (1881).
6) Ber. 30, 731 und 2679 (1897).

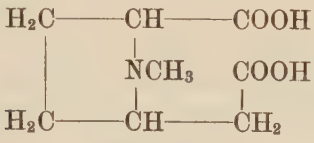
für das Tropin und die Tropinsäure nur folgende Formeln in Betracht kommen:



Tropinon.

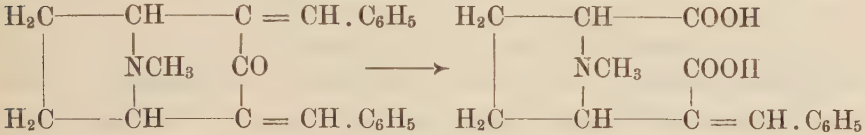


Tropin.



Tropinsäure.

Dass in der Tropinsäure wirklich der Essigsäurerest vorhanden ist, zeigte derselbe Forscher[1]) durch die Oxydation des Dibenzaltropinons zu Benzaltropinsäure:



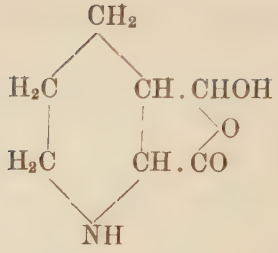
Dibenzaltropinon. Benzaltropinsäure.

Während so die Tropinsäure rasch ihre Aufklärung fand, blieb das bei ihrer Herstellung entstehende Nebenprodukt, die Ecgoninsäure, bis in die allerjüngste Zeit rätselhaft.

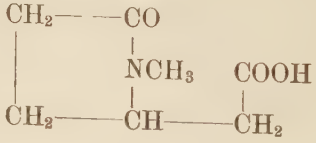
Liebermann[2]) hatte zuerst aus Ecgonin die Ecgoninsäure vom Schmelzpunkt 117° erhalten, und später[3]) aus Tropin eine Säure von derselben Zusammensetzung, die bei etwa 90° schmolz. Letztere war nach seiner Ansicht identisch mit der früher gefundenen, bloss in unreinerem Zustande; da er das gleiche Produkt aus Tropigenin (Nortropin) erhalten zu haben glaubte, hielt er die Anwesenheit einer Imidogruppe für erwiesen und zog mit allem Vorbehalt für die Ecgoninsäure folgende der Opiansäure ähnliche Strukturformel einer Piperidinaldehydcarbonsäure oder vielmehr deren tautomere Formel in Betracht:

---

1) Ber. 31, 1587 (1898).
2) Ber. 23, 2518 (1890).
3) Ber. 24, 613 (1891).



Erst Willstätter und Bode[1]) brachten hier Klarheit. Sie wiesen zunächst nach, dass die Säure, deren Schmelzpunkt Liebermann bei 90° fand und deren Reinheit zweifelhaft erschien, thatsächlich eine andere Modifikation war, die in reinem Zustande bei 93—95° schmolz und sich ausser in den Lösungsverhältnissen und der Krystallform auch noch durch die optische Inaktivität von der aktiven Ecgoninsäure unterschied, welche bei der Oxydation des Ecgonins entstand. Ferner zeigten sie, dass der Methylester der Säure weder ein Nitrosamin noch ein Benzoylierungsprodukt gibt und daher auch keine Imidogruppe enthalten könne, dass mithin ein tertiär gebundenes Stickstoffatom vorhanden sein müsse, was auch die Methylbestimmung nach Herzig und Meyer bestätigte. Weder Ecgoninsäure noch der Ester geben ein Oxim oder ein Phenylhydrazon: es war daher auch keine Aldehyd- oder Ketongruppe anzunehmen. Da ferner die Ecgoninsäure eine sehr starke Säure war, und ihr neutralreagierender Ester gar keine basischen Eigenschaften mehr zeigte — er addiert selbst in der Hitze kein Jodmethyl —, so musste der Einfluss der basischen Gruppe stark heruntergesetzt sein, wie das bei Säureamiden durch die Nachbarschaft der Carbonylgruppe geschieht. Sie kamen daher zu der Vermutung, dass die Ecgoninsäure N-Methylpyrrolidon-α-essigsäure sein könnte:



Da der Beweis für diese Hypothese durch Abbau der Säure nicht möglich war, so wurde er nun erbracht durch die Synthese, welche in Folgendem beschrieben werden soll.

1) Ber. 34, 523 (1901).

Theoretischer Teil.

Das Ausgangsmaterial für die Synthese war die Hydromukonsäure, welche aus der Schleimsäure über die Dichlormukonsäure gewonnen wurde. Die Hydromukonsäure ist ihrerseits synthetisch zugänglich geworden durch die jüngst von O. Doebner[1]) ausgeführte Synthese der Mukonsäure.

Die $\Delta\beta\gamma$-Hydromukonsäure lagert Bromwasserstoff in konzentrierter wässeriger, besser noch in Eisessiglösung, an und bildet die noch nicht beschriebene β-Bromadipinsäure gemäss der Gleichung

$$HOOC{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}COOH + HBr = HOOC{-}CH_2{-}CHBr{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH.$$

Diese Säure stellt eine gut krystallisierende Verbindung dar, die bei 147° unter Abspaltung von Bromwasserstoff schmilzt. Behandelt man diese β-Bromadipinsäure mit Methylamin, gleichgiltig, ob in methylalkoholischer oder in benzolischer Lösung, so sollte man erwarten, dass nach folgender Gleichung sich β-Methylaminoadipinsäure bilden würde, um dann beim Erhitzen unter Ringschluss Wasser abzuspalten und in die N-Methylpyrrolidon-α-essigsäure überzugehen:

$$\text{I.}\quad HOOC{-}CH_2{-}CHBr{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH + 2NH_2.CH_3 = HOOC{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle HNCH_3}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH + NH_2.CH_3.HBr$$

$$\text{II.}\quad \begin{array}{l} \qquad\qquad\quad CH_2{-}CH_2 \\ \qquad\qquad\quad | \qquad\quad | \\ HOOC{-}CH_2{-}CH \qquad COOH \\ \qquad\qquad\quad \diagdown \\ \qquad\qquad\quad\ NH \\ \qquad\qquad\quad\ | \\ \qquad\qquad\quad CH_3 \end{array} = \begin{array}{l} \qquad\qquad\quad CH_2{-}CH_2 \\ \qquad\qquad\quad | \qquad\quad | \\ HOOC{-}CH_2{-}CH \qquad CO \\ \qquad\qquad\quad \diagdown \quad \diagup \\ \qquad\qquad\quad\ N \\ \qquad\qquad\quad\ | \\ \qquad\qquad\quad CH_3 \end{array} + H_2O$$

Bei dieser Reaktion erhielt ich jedoch vollkommen glatt N-Methylpyrrolidon-α-essigsäure.

---

1) Ber. 35, 1147 (1902).

Das Zwischenprodukt, die β-Methylaminoadipinsäure, liess sich nicht isolieren, denn schon in der Kälte entsteht die geschlossene Säure, die N-Methylpyrrolidon-α-essigsäure, und diese kann auf keinerlei Weise, weder durch Baryt, noch konzentrierte Salzsäure hydrolytisch zu der offenen Säure aufgespalten werden. Da anzunehmen war, dass die Säure mit offener Kette zwei Äquivalente Silber binden würde, wie das auch bei der Tropinsäure der Fall ist, und darum keine Wasserabspaltung stattfinden könnte, so behandelte ich die N-Methylpyrrolidonessigsäure mit feuchtem, frisch gefälltem Silberoxyd in der Hitze, jedoch nur mit dem Resultat, dass ich das Silbersalz der geschlossenen Säure erhielt.

Die N-Methylpyrrolidon-α-essigsäure erwies sich beim direkten Vergleich mit r-Ecgoninsäure aus Tropin, die mir von Herrn Dr. R. Willstätter freundlichst zur Verfügung gestellt war, als vollkommen identisch: Sie besitzt dieselbe Zusammensetzung, denselben Schmelzpunkt und dieselbe Löslichkeit und Krystallform. Die Übereinstimmung wurde ferner bestätigt durch die vergleichende Messung der Leitfähigkeiten der synthetischen und der aus Tropin herstammenden Säure und durch die Gleichartigkeit des Silbersalzes und des Methylesters [1]). Ausserdem gelang es mir, in dem Kupfersalz ein ausgezeichnetes Vergleichsmaterial zu finden, das mich instand setzte, auch auf krystallographischem Wege die Identität der Kupfersalze der Säuren beiderlei Herkunft festzustellen.

Hinsichtlich des Verhaltens der Ecgoninsäure ist erwähnenswert, dass die Bildung eines salzsauren Salzes noch einen Rest von basischer Natur verrät. Der Ecgoninsäuremethylester ist aber völlig indifferent. Während N-Methylpyrrolidin-α-carbonsäureester [2]) (Ester der Hygrinsäure) eine starke Base ist, zeigen N-Methylpyrrolidin-$\alpha_1\alpha_2$-dicarbonsäureester [3]) und Tropinsäureester zwar neutrale Reaktion, verbinden sich indessen leicht mit Jodmethyl. Der N-Methylpyrrolidonessigsäureester vermag aber Jodmethyl selbst in der Hitze nicht zu addieren.

Durch die Synthese der Ecgoninsäure ist zum erstenmale der direkte Beweis für die Existenz des Pyrrolidinrings im Tropin und Cocaïn erbracht. Wahrscheinlich bedeutet die Tropinsäure nur eine

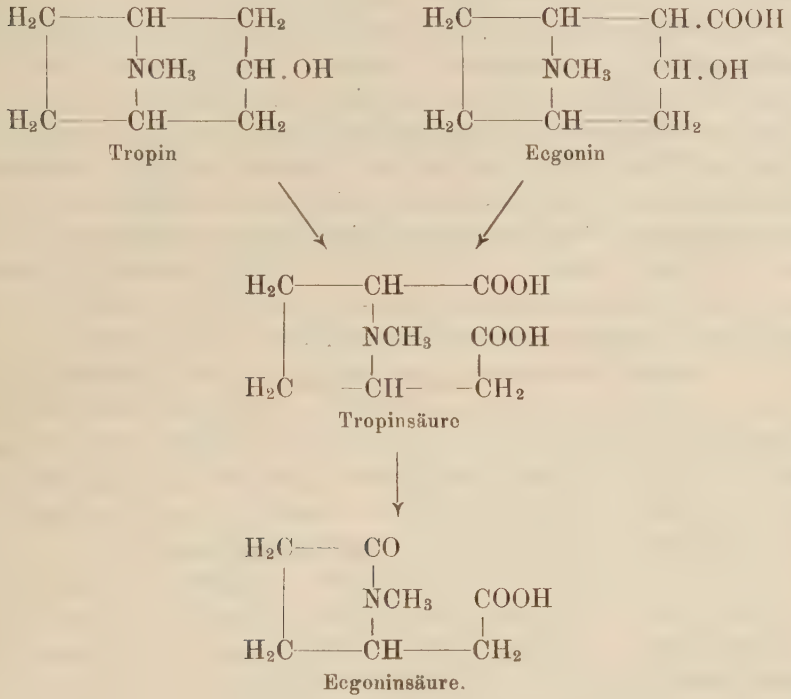
---

1) Siehe Experimenteller Teil.

2) R. Willstätter, Ber. 33, 1160 (1900) und F. Ettlinger, Inaug.-Diss. München 1902.

3) R. Lessing, Inaug.-Diss. München 1902.

Zwischenstufe bei der Oxydation von Tropin und Ecgonin zu Ecgoninsäure gemäss folgenden Formeln:



Experimenteller Teil.

Dichlormukonsäure[1]).

Für die Herstellung dieser Säure benutzte ich das folgende Verfahren, das unter einfachen Bedingungen erlaubte, auf eine Ausbeute von 32—33 Procent der Theorie zu rechnen, also nicht ganz die von Bode[2]) angegebene Menge von 35 Procent, immerhin aber mehr als Limpricht[3]), Rupe[4]), Ruhemann und Elliott[5]), die alle nur

1) Liès-Bodart, Ann. 100, 325 (1856).
2) F. Bode, Ann. 132, 95 (1864).
3) H. Limpricht, Ann. 165, 260 (1873).
4) H. Rupe, Ann. 256, 6 (1890).
5) S. Ruhemann und W. J. Elliott, Soc. 57, 931 (1890).

25 Procent erhielten. Man muss möglichst viel Phosphoroxychlorid abdampfen, weil die nachher entstehende Phosphorsäure einen erheblichen Teil der Dichlormukonsäure in Lösung hält.

50 g Schleimsäure werden mit 300 g gepulvertem Phosphorpentachlorid in einer grossen Reibschale innig verrieben, dann in einen Destillierkolben von ungefähr einem Liter Inhalt gebracht und mit einem absteigenden Luftkühler versehen. Man erhitzt jetzt allmählich im Ölbade auf 130—140° und destilliert möglichst viel Phosphoroxychlorid ab, was etwa ein und eine halbe Stunde dauert. Das wenig abgekühlte Reaktionsprodukt wird dann in dünnem Strahle in circa ein Liter Wasser von 50—60° unter Umrühren gegossen und bis zur völligen Abkühlung stehen gelassen. Die reichlich abgeschiedene Krystallmasse wird abfiltrirt, mit Wasser gewaschen und bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Mutterlauge wird drei- bis viermal mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung eingedampft und dann in einer Porzellanschale mit Wasser versetzt und unter Ersatz des verdampften Wassers mehrere Stunden gekocht. Nach dem völligen Erkalten wird die ausgeschiedene braungefärbte Säure abfiltriert. Die Säure wurde nicht weiter gereinigt.

Die β-Säure, die wahrscheinlich eine stereoisomere Form darstellt, habe ich unter diesen Bedingungen nicht erhalten; denn nach der Entfernung der α-Säure aus der Mutterlauge und Sättigung mit Salzsäuregas in der Kälte konnte ich selbst nach monatelangem Stehen keine neue Ausscheidung bemerken.

Δβγ-Dihydromukonsäure[1]).

Zur Darstellung dieser Säure wandte ich die Methode an, welche Ruhemann und Blackman[2]) angeben. Nach meinen Erfahrungen empfiehlt es sich nicht, grössere Mengen von Dichlormukonsäure auf einmal zu verarbeiten, da man bessere Ausbeuten mit kleinen Portionen erzielt.

Je 10 g gepulverte Dichlormukonsäure werden etwa grammweise in ein kochendes Reduktionsgemisch von 25 g granuliertem Zinn und 70—80 g konzentrierter Salzsäure eingetragen und von Zeit zu Zeit umgeschüttelt. Sobald alles klar in Lösung gegangen ist, giesst man noch heiss vom ungelöst gebliebenen Zinn ab, lässt rasch erkalten und filtriert. Die Mutterlauge wird noch etwas eingeengt, erkalten

1) F. Bode, Ann. 132, 98 (1864).

2) S. Ruhemann und F. F. Blackman, Soc. 57, 371 und 936 (1890).

gelassen, etwa ausgeschiedenes Zinnchlorür wieder in Lösung gebracht und die kleine Menge von Säure abgesaugt. Es empfiehlt sich, das Rohprodukt einmal aus wenig Wasser zur besseren Entfernung des Zinnchlorürs umzukrystallisieren. Aus den Mutterlaugen hiervon fällt man das Zinn mit Schwefelwasserstoff aus und dampft die vom Zinnsulfür abfiltrierte Lösung zur Trockene ein. Zur Befreiung von Krystallwasser erwärmt man die Säure bis zur Gewichtskonstanz auf dem Wasserbade, doch nicht länger als nötig, da die Hydromukonsäure bei 100° sich allmählich zersetzt. Die Ausbeute an gereinigtem Material betrug 62 Procent der Theorie, also etwas weniger als Ruhemann angibt.

β-Bromadipinsäure

$$HOOC-CH_2-CHBr-CH_2-CH_2-COOH.$$

Mehrere Versuche zeigten, dass die besten Ausbeuten nach folgendem Verfahren erzielt werden: Je 10 g einmal umkrystallisierte Δβγ-Dihydromukonsäure werden in eine Bombenröhre gebracht, mit der dreifachen theoretisch nötigen Menge einer möglichst konzentrierten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt (ich brauchte 42 g einer 40proc. Lösung) und zugeschmolzen. Es wird vier Stunden lang auf 100° erhitzt, wobei man die Temperatur am besten nicht wesentlich über diesen Grad hinausgehen lässt.

Nach etwa zwölfstündigem Stehen, wobei die Säure sich schon in der Röhre reichlich abscheidet, lässt man den Inhalt in ein Becherglas gleiten, spült mit möglichst wenig, höchstens einem Volumen Wasser nach und saugt nun die Säure auf Koliertuch ab. Die Mutterlaugen und die Waschwässer werden in einem guten Vakuum bei etwa 25° Aussentemperatur eingedunstet, wobei das Wasser, die Essigsäure und die Bromwasserstoffsäure fortgehen und eine ziemliche Menge von braun gefärbter Säure zurücklassen. Für präparative Zwecke genügt ein einmaliges Umkrystallisieren aus nicht zu wenig Wasser, wobei man alles unnötige Erhitzen möglichst vermeide, da immer etwas Zersetzung stattfindet und die Krystallisation verlangsamt wird. Die Ausbeute beträgt 95 Procent der Theorie.

Die β-Bromadipinsäure krystallisiert in kurzen, derben, weissen, ziemlich harten Prismen, die in Alkohol leicht, in Wasser und konzentrierter Ameisensäure[1]) kalt ziemlich schwer, heiss ziemlich leicht, in Äther ziemlich schwer, in Benzol sehr schwer löslich sind. Die

1) O. Aschan, Ann. 271, 266 (1892).

wässerige Lösung neigt zur Übersättigung. Die Säure zeigt nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser und konzentrierter Ameisensäure den konstanten Smp. 147° unter Zersetzung, indem die Substanz aufschäumt und Bromwasserstoff abspaltet. Die Krystalle enthalten kein Krystallwasser.

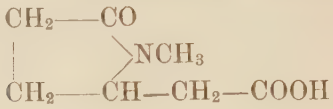
0,1907 g Substanz[1]) gaben nach Carius 0,1589 g AgBr.

		Gefunden:	Berechnet für $C_6H_9O_4Br$:
Br	Proc.	35,26	35,53

0,2049 g Substanz mit Bleichromat verbrannt gaben 0,2393 g CO_2 und 0,0760 g H_2O.

		Gefunden:	Berechnet für $C_6H_9O_4Br$:
C	Proc.	31,86	31,99
H	„	4,15	4,03

N-Methylpyrrolidon-α-essigsäure



Darstellung.

Die Darstellung geschieht am besten unter folgenden Bedingungen: Je 5 g einmal umkrystallisierte β-Bromadipinsäure werden in ein Einschlussrohr von alkalibeständigem Glas gebracht und mit sechs Molekülen (d. h. der zweifachen theoretischen Menge) Methylamin in benzolischer Lösung versetzt; dann unter Kühlung zugeschmolzen und vier Stunden lang auf 170—175° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der ziemlich dickflüssige, vom Benzol überschichtete Inhalt in einen Scheidetrichter gegossen, mit Wasser gewissenhaft nachgespült und zweckmässig mit etwas Äther versetzt. Die wässrige Schicht wird in eine Porzellanschale abgelassen, die benzolisch-ätherische Schicht noch mehrmals mit Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Extrakte eingedampft. Es hinterbleibt Methylaminbromhydrat und das Methylamid der N-Methylpyrrolidon-α-essigsäure. Dieses Produkt löst man in möglichst wenig Wasser auf, bringt die Lösung in einen Rundkolben von alkalibeständigem Glas und gibt die zweifache der zur Vertreibung des Methylamins notwendigen Menge reinen Baryts

1) Wenn nichts anderes gesagt wird, ist die Analysensubstanz im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet worden.

und drei Teile Wasser hinzu. Man schickt dann einen kräftigen Dampfstrom bis zum völligen Verschwinden der alkalischen Reaktion im Destillate durch, achtet jedoch darauf, dass im Kolben dieselbe Konzentration beibehalten wird, was sich durch zeitweiliges Unterstellen einer Flamme leicht erreichen lässt. Man entfernt dann in der Hitze den überschüssigen Baryt durch Einleiten von Kohlensäure, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn gut aus. Im Filtrat befindet sich nunmehr Baryumbromid und ecgoninsaures Baryum. Das Baryum wird dann mit verdünnter Schwefelsäure in der Hitze quantitativ ausgefällt, so dass die vom Baryumsulfat abfiltrierte Lösung weder Baryum noch Schwefelsäure enthält, eine Operation, die immerhin einige Geduld erfordert, aber durchaus notwendig ist, da überschüssige Schwefelsäure leicht zersetzend wirken kann, Baryum aber die Säure verunreinigt und am Erstarren hindern kann. Das Filtrat, in dem sich noch Bromwasserstoffsäure neben der Ecgoninsäure befindet, wird mit der für die Bromwasserstoffsäure berechneten Menge frischgefällten, absolut alkalifreien Silberoxyds versetzt, wobei man einen grösseren Überschuss wegen der schlechten Auswaschbarkeit des Niederschlags vermeide, und einigemale geschüttelt. Das Halogensilber wird sorgfältig abfiltriert, gut ausgewaschen und aus dem absolut klaren Filtrat das wenige überschüssige Silber durch Einleiten von Schwefelwasserstoff entfernt. Schliesslich dampft man zur Trockne ein und erhält etwa die theoretische Ausbeute an Rohprodukt, ein gelblich bis bräunlich gefärbter Syrup, der, wenn richtig gearbeitet wurde, sehr bald, namentlich beim Reiben mit dem Glasstabe, fest wird.

Die Säure wird nun mit Aceton oder Essigäther von den in diesen Solventien unlöslichen Anteilen getrennt und durch Umkrystallisieren aus Aceton und Essigester, allenfalls noch durch allmähliches Ausfällen aus der alkoholischen Lösung durch Äther gereinigt. Vor der Bestimmung des Schmelzpunktes muss man stets die Krystalle zerdrücken und im Vakuum kurze Zeit aufheben, um die von den Krystallen sehr hartnäckig zurückgehaltenen Lösungsmitteln zu entfernen. Der bei der Extraktion als unlöslich verbleibende Teil der Rohausbeute besteht aus dem Calcium-, Kalium- und Natriumsalz der Ecgoninsäure, die diese Basen aus dem Glase herauslöst. Diese Salze werden für die Darstellung des Esters oder des Chlorhydrates benutzt. Man erhält ohne diese Rückstände etwas mehr als 75 Procent der Theorie; rechnet man sie jedoch ein, so ergibt sich eine fast quantitative Ausbeute.

Eigenschaften.

Die N-Methylpyrrolidon-α-essigsäure bildet weisse, ziemlich harte Nadeln, die wavellitartig vereinigt sind. Grössere, deutlich ausgebildete Krystalle konnte ich trotz vieler Bemühungen nicht erhalten. Die Säure ist in Wasser, Alkohol, Chloroform sehr leicht, in Aceton und Essigäther in der Kälte ziemlich leicht, in der Hitze leicht löslich und zwar in Aceton etwas leichter, in kaltem Benzol nahezu ganz unlöslich, in heissem recht wenig, in Äther und Gasolin unlöslich. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Aceton und Essigäther erhält man als konstanten Schmelzpunkt 93—94°. Die Substanz reagiert stark sauer, bläut Congopapier und löst sich unter Aufschäumen in Sodalösung. Die überhitzten Dämpfe der Substanz gaben die Pyrrolreaktion. In schwefelsaurer und sodaalkalischer Lösung ist die Säure permanganatbeständig.

Die Analyse stimmte für die Zusammensetzung der N-Methylpyrrolidonessigsäure.

I. 0,2011 g Substanz mit Kupferoxyd verbrannt gaben 0,3958 g CO_2 und 0,1325 g H_2O.

II. 0,1600 g Substanz gaben 0,3154 g CO_2 und 0,1045 g H_2O.

III. 0,1839 g „ entwickelten 14,4 ccm Stickstoff bei 12,5° und 716,5 mm, Reduktionsfaktor = 1,1157.

	Gefunden $C_7H_{11}O_3N$:			Berechnet für:	
	I.	II.	III.	$C_7H_{11}O_3N$	$C_7H_{13}O_4N$
C Proc.	53,67	53,76	—	53,45	47,95
H „	7,38	7,32	—	7,07	7,49
N „	—	—	8,73	8,93	8,01

Auch die Molekulargewichtsbestimmungen gaben gut mit der Theorie übereinstimmende Werte: Angewandt wurde die Methode der Siedepunktserhöhung in Essigäther.

I. Der Siedepunkt von 64 g Essigester wurde durch Eintragen von 0,1199 g Substanz um 0,035° erhöht.

II. Der Siedepunkt von 54,7 g Essigester wurde durch Einbringung von 0,1792 g Substanz um 0,060° gesteigert.

	I.	II.	Berechnet für $C_7H_{11}O_3N$:
M	157,6	160,8	157,15

Inbezug auf Krystallhabitus, Löslichkeitsverhältnis, Schmelzpunkt und empirische Zusammensetzung herrscht also völlige Übereinstimmung

mit der von Liebermann entdeckten, von Willstätter und Bode näher beschriebenen racemischen Ecgoninsäure, welche durch Oxydation des Tropins entsteht. Um die absolute Identität der beiden Säuren festzustellen, wurden ihre Leitfähigkeiten von Herrn Dr. Prenner unter der Leitung des Herrn Dr. V. Rothmund im Nernst'schen Laboratorium zu Göttingen bestimmt. Den Angaben dieser beiden Herren, denen ich an dieser Stelle herzlichen Dank sage, entnehme ich Folgendes:

I. Ecgoninsäure aus Tropin.

$\lambda\infty = 375$.

v	λ	100 m	100 k
36,92	19,1	5,09	0,0074
71,31	27,1	7,23	0,0079
129,6	37,9	10,11	0,0088
243,9	51,5	13,74	0,0090

II. Synthetische Ecgoninsäure.

$\lambda\infty = 325$.

v	λ	100 m	100 k
71,2	27,6	7,36	0,0082
89,4	30,9	8,24	0,0083
100,8	32,8	8,74	0,0083
300,6	58,4	15,56	0,0096
688,9	84,6	22,56	0,0095

v ist die Verdünnung in Litern, λ die molekulare Leitfähigkeit, 100 m der procentische Dissociationsgrad, 100 k die Konstante. Die Leitfähigkeit bei unendlicher Verdünnung ist $\lambda\infty$. Die Temperatur war 25°. Man muss Werte vergleichen, die ungefähr der gleichen Verdünnung entsprechen. Über das Wachsen der Konstanten mit der grösseren Verdünnung vergl. Ostwald[1]): „Leitfähigkeiten der Amidobenzoesäuren". Jedenfalls stammt diese Ausnahmeerscheinung nicht von einer Verunreinigung, denn diese würde die Konstante verkleinern, und dann wäre es auch im höchsten Grade unwahrscheinlich, dass diese auf ganz verschiedenen Wegen gewonnenen Säuren die gleiche Verunreinigung in gleicher Menge enthielten.

Eine Prüfung der physiologischen Wirkung der Ecgoninsäure verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. med. Hans v. Baeyer,

1) Ostwald, Zeitschr. f. phys. Chem. 3 (1889), 261.

der sie im physiologischen Institute zu Göttingen ausführte. Hiernach kommt der Substanz keine pyrrolidonartige Wirkung zu: Die Ecgoninsäure wirkt weder auf Kaltblüter (Frosch) noch auf Warmblüter (Ratte). 0,5 g subkutan brachte bei einer Ratte keine Wirkung hervor.

Aufspaltungsversuche.

Um die Ecgoninsäure durch Hydrolyse zu β-Methylaminoadipinsäure

$$\begin{array}{l} HOOC-CH_2-CH-CH_2-CH_2-COOH \\ \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\quad HNCH_3 \end{array}$$

aufzuspalten, wurden verschiedene Versuche unternommen, aus welchen indessen stets die N-Methylpyrrolidon-α-essigsäure unverändert hervorging.

Eine kleine Menge Ecgoninsäure wurde mit überschüssiger konzentrierter Barytlösung mehrere Stunden gekocht und dann das Baryum vorsichtig in der Kälte ausgefällt; aber es blieb unveränderte Ecgoninsäure zurück, erkennbar an ihrem Schmelzpunkt und ihrem Silber- und Kupfersalz.

Ein zweiter Versuch zeigte, dass der Ring auch beim Behandeln mit konzentrierter Salzsäure nicht gesprengt wird: es wurde eine kleine Menge Ecgoninsäure im Rohr mit konzentrierter Salzsäure auf 120° erhitzt und dann die überschüssige Salzsäure auf dem Wasserbade und im Vakuum über Ätznatron entfernt: es resultierte auch hier nur salzsaure Ecgoninsäure.

Drittens: Ecgoninsäure wurde mit der für die offene Säure berechneten Menge frisch gefällten Silberoxyds und Wasser im Rohr auf 120° erhitzt. Es schied sich nur wenig Silber als Spiegel ab. Der Röhreninhalt wurde vom ungelösten Silberoxyd abfiltriert und das Filtrat im Vakuum über Schwefelsäure eingedunstet. Hierbei blieb ein fast weisses Silbersalz zurück, dessen Aussehen schon zeigte, dass es ecgoninsaures Silber war und dessen Löslichkeitsverhältnisse und Analyse diese Vermutung zur Gewissheit machten.

Ecgoninsäurechlorhydrat

$C_7H_{11}O_3N \,.\, HCl.$

Zur Darstellung benutzt man am besten reine Ecgoninsäure, die man in einem kleinen Überschuss der theoretisch notwendigen Menge konzentrierter Salzsäure löst und bis zur Trockene im Vakuum über Ätznatron und Schwefelsäure eindunstet. Die strahlig krystallinische

Masse nimmt man in möglichst wenig absolutem Alkohol auf und fällt daraus vorsichtig durch allmähliches Zusetzen von absolutem Äther das Chlorhydrat aus, das rasch abgesaugt und mit Alkoholäther gewaschen wird.

Es sind kurze, zerfliessliche, durchsichtige Prismen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich, in anderen Solventien aber unlöslich sind. Die aus der alkoholischen Lösung durch Äther ausgefällte Substanz zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern wird bei 80° weich und schmilzt langsam bis 133°, wo es eine klare Flüssigkeit bildet, die bei 140° anfängt, ein Gas in kleinen Bläschen zu entbinden. Die Analyse der kurze Zeit im Vakuum über Schwefelsäure getrockneten Substanz gab folgendes Resultat:

0,1534 g Substanz gaben 0,1128 g AgCl.

	Gefunden:	Berechnet für $C_7H_{11}O_3N.HCl$:
Cl Proc.	18,18	18,31

Dieses Chlorhydrat verliert bei wochenlangem Stehen über Ätznatron im Vakuum keine Salzsäure, dagegen entweichen kleine Mengen aus der alkoholischen Lösung bei längerem Stehen.

Silbersalz der Ecgoninsäure

$C_7H_{10}O_3NAg$.

Um die Identität der N-Methylpyrrolidonessigsäure mit der r-Ecgoninsäure Liebermanns[1]) noch weiterhin zu beweisen, wurde das Silbersalz hergestellt. Man gibt überschüssiges, alkalifreies Silberoxyd zur wässerigen Lösung der Ecgoninsäure, die es in der Wärme sofort löst. Darauf filtriert man die neutrale Lösung von überschüssigem Silberoxyd ab und dunstet auf dem Wasserbade ein. Aus der ganz konzentrierten Lösung kommen die Nädelchen des Salzes beim Stehen heraus, die man nach dem Absaugen mit verdünntem Alkohol wäscht und dann nochmals aus 30proc. Alkohol umkrystallisiert. Das so gewonnene Präparat ist vollkommen rein.

0,1319 g Silbersalz hinterliessen beim Glühen 0,0539 g Ag.

	Gefunden:	Berechnet für $C_7H_{10}O_3NAg$:
Ag Proc.	40,86	40,87

Dieses Salz krystallisiert in kleinen, weissen, lichtbeständigen Nädelchen, die zu Büscheln vereinigt sind, genau wie das zum Ver-

1) Ber. 24, 613 (1891).

gleich dargestellte Silbersalz der Ecgoninsäure aus Tropin, mit dem es auch die gleiche Löslichkeit aufweist: in kaltem Wasser ziemlich leicht, in heissem sehr leicht, in Alkohol sehr schwer löslich. Die Lösung des reinen Salzes in Wasser ist beim Kochen beständig, zum Unterschiede von tropinsaurem Silber. Der Zersetzungspunkt ist für das Silbersalz der Ecgoninsäure beiderlei Herkunft bei 240° unter vorangehender Braunfärbung.

Ecgoninsaures Kupfer

$(C_7H_{10}O_3N)_2Cu + 2^1/_2H_2O$.

Zur genaueren Charakterisierung wurde das Kupfersalz dargestellt, das sich ganz vortrefflich eignet, den Identitätsbeweis zu stützen. Das Salz wurde nach der Heintz'schen[1]) Methode dargestellt. Das etwa $1^1/_2$—2fache der theoretischen nötigen Menge reinen Baryts wird so lange mit Kupfersulfatlösung versetzt, bis die alkalische Reaktion eben verschwindet und im Filtrat kein überschüssiges Kupfer nachzuweisen ist. Zu diesem Gemisch gibt man eine wässerige Lösung der Ecgoninsäure, erhitzt im Wasserbade einige Zeit und kocht schliesslich einmal auf. Dann wird filtriert und zur Trockne eingedampft, worauf man nochmals in wenig Wasser aufnimmt, filtriert und daraus vorsichtig durch allmähliches Zusetzen von kleinen Mengen Aceton das Salz fällt. Es sind bei schneller Krystallisation hellgrüne, weiche Nadeln, die zu Büscheln vereinigt sind, bei langsamer aber grosse, smaragdgrüne, monokline Krystalle, die in Wasser und Alkohol sehr leicht, in Aceton und Chloroform unlöslich sind. Die verdünnte wässrige Lösung des Salzes ist grünlich blau, während die konzentrierte und auch die alkoholische Lösung smaragdgrün ist. Es wurde von den Ecgoninsäuren beiderlei Herkunft messbare Krystalle des Kupfersalzes gemacht, die genau dieselbe Zusammensetzung zeigten.

I. 0,2393 g Substanz (synth.) verloren im Vakuum über Schwefelsäure 0,0244 g Wasser; 0,2149 g vakuumtrockene Substanz hinterliessen beim Glühen 0,0461 g CuO.

II. 0,2242 g Substanz (synth.) verloren 0,0219 g H_2O.

III. 0,2326 g vakuumtrockene Substanz (aus Tropin) gaben beim Glühen 0,0491 g CuO.

	Gefunden:		Ber. für $Cu(C_7H_{10}O_3N)_2 + 2^1/_2H_2O$:
	I.	II.	
H_2O Proc.	10,20	9,77	10,70

1) W. Heintz, Ann. 198, 49 (1879).

	Gefunden:		Berechnet für $Cu(C_7H_{10}O_3N)_2$:
	I.	III.	
Cu Proc.	17,14	16,87	16,92

Die Krystallwasserbestimmungen lassen den Schluss zu, dass die grossen, smaragdgrünen Krystalle zwei Moleküle Krystallwasser enthalten.

Die Messungen wurden unter der liebenswürdigen Leitung des Herrn Prof. Dr. P. v. Groth ausgeführt, wofür ich ihm zu grösstem Dank verpflichtet bin.

Monoklines Krystallsystem

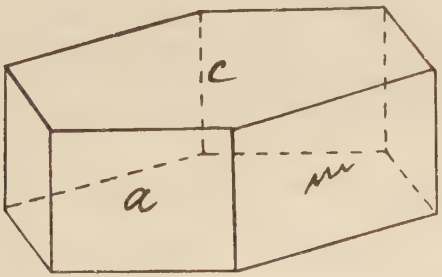
$a : b = 1{,}9173 : 1$

$\beta = 98^0\ 8'$

Es wurden zwei Serien von Krystallen gemessen: 1. Krystalle des Kupfersalzes der synthetischen Ecgoninsäure. 2. Krystalle des Kupfersalzes der Ecgoninsäure aus Tropin.

Beobachtete Flächen: c = (001), a = (100), m = (110).

Bei beiden Serien von Krystallen war genau derselbe Habitus zu beobachten. Die Flächen gaben nur mittelmässige Reflexe und zeigten ziemlich grosse Abweichungen vom Parallelismus, was wahrscheinlich in der grossen Wasserlöslichkeit seinen Grund hat.



Winkeltabelle:

Berechnet		I. Cu-Salz d. synth. Ecgoninsäure	II. d. Ecgoninsäure aus Tropin
c:a	—	*81° 52′	81° 31′
a:m	—	*62° 13′	62° 35,5′
c:m	86° 13′	86° 23′	86° 21′

Zur Berechnung wurden nur die Werte des Kupfersalzes der synthetischen Säure benutzt.

Auch im optischen Verhalten zeigten beide Serien von Krystallen vollkommene Übereinstimmung. Die Ebene der optischen Axen ist (010). Es ist auch schöner Pleochroismus vorhanden: Bei Schwingungen parallel (100) waren die Krystalle smaragdgrün, bei solchen parallel (010) blaugrün. Es wurde keine deutliche Spaltbarkeit beobachtet.

Methylester der r-Ecgoninsäure

$C_6H_{10}ON.CO_2CH_3$.

Die Säure wird in der zehnfachen Gewichtsmenge absoluten Methylalkohols aufgenommen und in der Kälte mit trockenem Salzsäuregas gesättigt, alsdann über Nacht zugestöpselt stehen gelassen. Am nächsten Morgen kocht man noch eine Stunde am Rückflusskühler mit aufgesetztem Chlorcalciumrohr, destilliert dann so viel von dem überschüssigen Alkohol wie möglich ab und verdünnt den Rückstand mit einem Volumen Wasser. Man überschichtet diese Lösung mit Äther und gibt dann bei guter Kühlung in einem Kältegemisch zuerst wenig, dann so viel Kaliumcarbonat zu, dass die wässrige Schicht einen dicken Brei bildet, den man dann sechsmal mit Äther extrahiert, indem man jedesmal den Äther einfach nur abgiesst. Die ätherische Lösung trocknet man über Kaliumcarbonat, destilliert den Äther ab und fraktioniert im Vakuum.

Ich fand den Siedepunkt bei 165—170° unter 19 mm Druck (unkorr., Qu. — 50° i. D.), den Siedepunkt des aktiven Esters bei 159° unter 13 mm Druck (unkorr., Qu. — 50° i. D.). Die Reinheit des Esters der synthetischen Säure wurde durch die Analyse bestätigt.

0,2449 g Substanz gaben mit Kupferoxyd verbrannt 0,5016 g CO_2 und 0,1677 g H_2O.

	Gefunden:	Berechnet für $C_8H_{13}O_3N$:
C Proc.	55,86	56,08
H „	7,68	7,67

Der Ecgoninsäureester bildet ein farbloses, mit Wasser mischbares Öl, das aus der wässrigen Lösung durch Kaliumcarbonat wieder abgeschieden wird. Der Ester reagiert vollkommen neutral und ich konnte irgend welche basische Eigenschaften nicht beobachten: 0,5 g aktiver Ecgoninsäureester wurden mit der zwei- bis dreifachen Menge Jodmethyl im Rohr drei Stunden auf 120° erhitzt. Das braune Produkt wurde so gut wie möglich von überschüssigem Jodmethyl befreit, und als der Rückstand nicht krystallisieren wollte, wurde er

zur Verseifung mit Wasser auf 120° drei bis vier Stunden im Rohr erhitzt. Der Röhreninhalt wurde auf dem Wasserbade eingedampft, wobei ein gelber Syrup hinterblieb, der bald krystallinisch zu strahligen Warzen erstarrte. Er war immer noch jodhaltig. Ich krystallisierte einen Teil aus Aceton und einen anderen Teil aus Essigester um und fand den Schmelzpunkt der nunmehr jodfreien Substanz bei 115—116,5° resp. bei 115—117°, d. h. es war gar kein Jodmethylat entstanden, sondern der Ester war unverändert geblieben, der natürlich beim Verseifen aktive Ecgoninsäure von richtigem Schmelzpunkt gab.

Der Ester gibt mit Goldchlorwasserstoffsäure, Platinchlorwasserstoffsäure, Salzsäure und Pikrinsäure keine Fällung.

Eine kleine Menge des inaktiven Esters gab beim Kochen mit Baryt und nach dessen Entfernung r-Ecgoninsäure zurück. Bequemer lässt sich die Verseifung durch Erhitzen mit Wasser auf 120° erreichen.

Anm. Hiernach ist eine Angabe von Willstätter und Bode, Berichte 34, 523 (1901), zu berichtigen, welche einen vollkommen anderen Siedepunkt des Esters, nämlich 275° unter 13,5 mm Druck, nannten und zweifellos beobachtet hatten. Indessen war das Präparat von Willstätter und Bode vor der Destillation mehrere Jahre lang in schwefelsaurer methylalkoholischer Lösung aufbewahrt worden, und es hat den Anschein, als ob dabei eine Polimerisation der Substanz stattgefunden hätte, die dann bei der Destillation in einfache Moleküle zerfallen sein könnte. Jener hohe Siedepunkt war bei dem Vergleich mit den Siedepunkten der Pyrrolidone und auch des Acetamids und Urethans nicht unerklärlich erschienen, während der nun beobachtete, wirkliche Siedepunkt merkwürdig niedrig für die Substanz zu nennen ist.

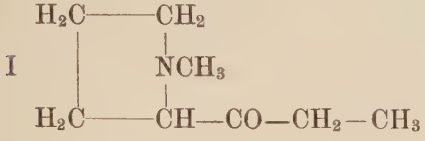
Studien zur Synthese des Hygrins.

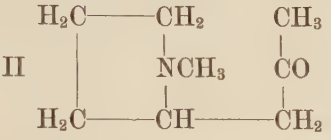
Einleitung.

Neben dem Cocaïn kommen in den Cocablättern eine Reihe von näheren Anverwandten, Säureester des Ecgonins und Tropins, ausserdem aber noch andere, dem Cocaïn scheinbar ferner stehende Basen, welche man als Hygrine[1]) bezeichnet hat, vor. Liebermann[2]) hat zuerst aus diesem Hygringemenge eine wohl definierte, niedrig siedende Base, die den Namen Hygrin erhielt, und einige hochsiedende Basen, von denen er das bestcharakterisierte Cuskhygrin nannte, isoliert. Für das Hygrin fand er die empirische Formel $C_8H_{15}ON$. Durch die Oxydation dieses Körpers kam er zur eincarboxyligen Hygrinsäure, die beim Erhitzen für sich oder in Goldchloridlösung Kohlensäure abgibt und in eine piperidinähnliche Base überging, weshalb er die neue Säure für eine Piperidincarbonsäure ansah. Als jedoch Ladenburg[3]) die drei möglichen Piperidinmonocarbonsäuren darstellte und zeigte, dass keine davon mit der Hygrinsäure identisch war, nahm Liebermann die Untersuchung des Hygrins wieder auf und wies durch die Darstellung des Hygrinoxims[4]) nach, dass der Sauerstoff einer Ketongruppe angehören musste. Weiterhin[5]) gelangte er zu der Erkenntnis, dass die durch Abspaltung von Kohlensäure aus Hygrinsäure entstandene Base nicht Piperidin, sondern das isomere N-Methylpyrrolidin war. Also war die Hygrinsäure eine N-Methylpyrrolidincarbonsäure und zwar bewies Willstätter[6]), dass sie die

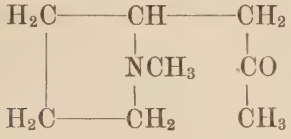
1) Lossen, Ann. 121, 374 (1862) und O. Hesse, Pharm. Ztg. 1887, pag. 669.
2) Ber. 22, 675 (1889).
3) Ber. 24, 640 (1891) und Ber. 25, 2768 (1892).
4) C. Liebermann und O. Kühling, Ber. 26, 851 (1893).
5) C. Liebermann und Cybulski, Ber. 28, 582 (1895).
6) R. Willstätter, Ber. 33, 1160 (1900). — F. Ettlinger, Inaug.-Diss. München 1902.

α-Carbonsäure des N-Methylpyrrolidins ist, wie Liebermann auch vermutet hatte. Mithin konnten für das Hygrin selbst nur folgende zwei Formeln in Betracht kommen:

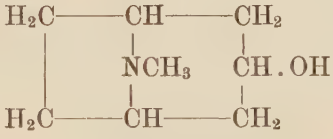




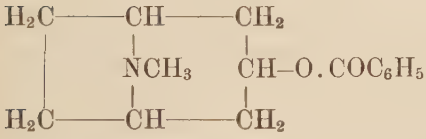
von denen Liebermann anfangs der Formel I, später aber zufolge einer Privatmitteilung an Herrn Dr. Willstätter der Formel II den Vorzug gab. Nach dem zweiten Formelbild liesse sich leicht ein Zusammenhang mit dem Tropin, mithin auch mit dem Cocaïn finden, nach folgender Betrachtung:



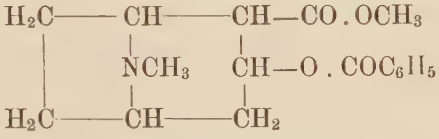
Hygrin



Tropin und Pseudotropin



Tropacocaïn



Cocaïn

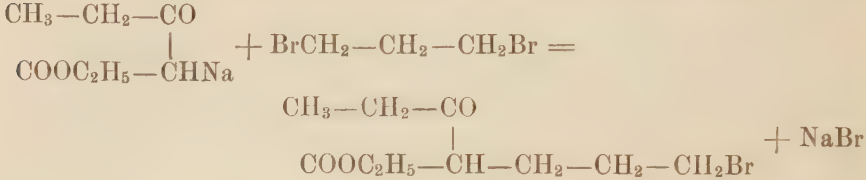
Zwischen Formel I und II des Hygrins sollte versucht werden, mittelst Synthese eine Entscheidung zu treffen, und zwar ging ich zunächst darauf aus, das Aminoketon der Formel I (N-Methylpyrrolidin-α-äthylketon) aus Propionylessigester synthetisch zu gewinnen. Über die Ergebnisse dieses Versuches, bei dem ein abschliessendes Resultat nicht erzielt worden war, möchte ich in Folgendem berichten. Die Versuche mögen für eine Synthese des Hygrins als Vorversuche nicht ohne Wert sein.

Theoretischer Teil.

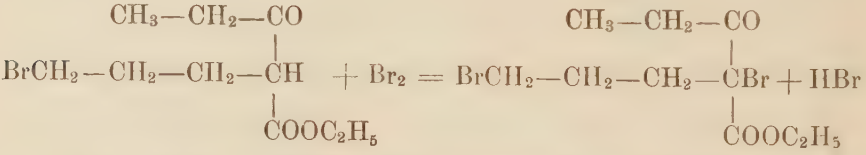
Der Plan zur Synthese war folgender: Der Propionylessigester, den kürzlich E. E. Blaise[1]) herzustellen lehrte, gibt eine Natrium-

1) Comptes Rendues 132, 978 (1901). Vergl. auch V. Grignard, Ann. d. Chim. et Phys. VII, 24, 433.

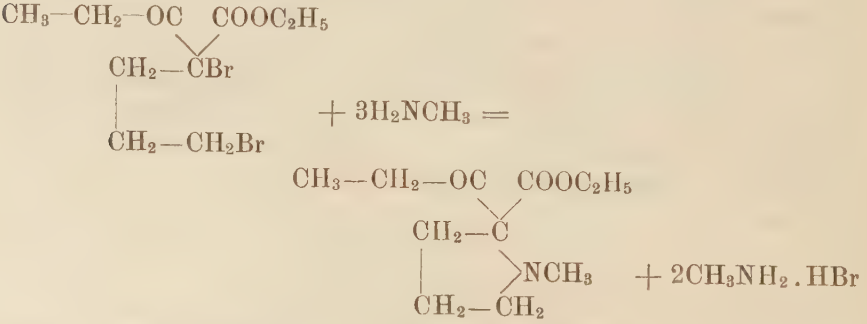
verbindung, die in ihren Reaktionen genau denjenigen des Natracetessigesters analog ist. Mit Hilfe dieses Natriumpropionylessigesters wollte ich durch Kondensation mit Trimethylenbromid zum Brompropylpropionylessigester kommen, auf dieselbe Weise, wie Lipp[1]) den analogen Brompropylacetessigester und Bromäthylacetessigester und wie Willstätter[2]) den Brompropylmalonester erhalten hatte.



Der so gewonnene Brompropylpropionylessigester sollte weiter bromiert werden, wobei erwartet wurde, dass Brom an das der Carboxäthylgruppe benachbarte Kohlenstoffatom gehen würde, wie das beim Bromieren von Acetessigestern und Malonestern häufig der Fall ist.



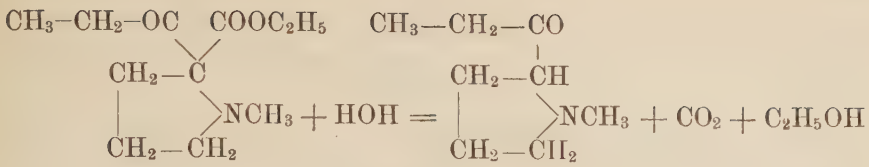
Dieser Dibrompropylpropionylessigester würde die Bromatome in 1,4-Stellung tragen und somit könnte man durch Kondensation mit Methylamin einen N-Methylpyrrolidinring schliessen unter Bildung eines basischen Ketonsäureesters,



der bei der Ketonspaltung den gewünschten Körper, das N-Methylpyrrolidin-α-äthylketon liefern würde.

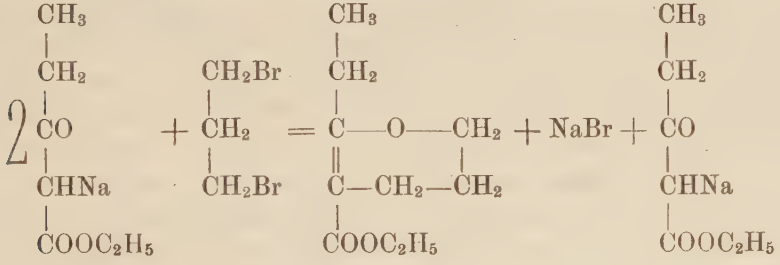
---

1) A. Lipp, Ber. 18, 3277 (1885) und Ber. 22, 1196 (1889).
2) Ber. 33, 1160 (1900).



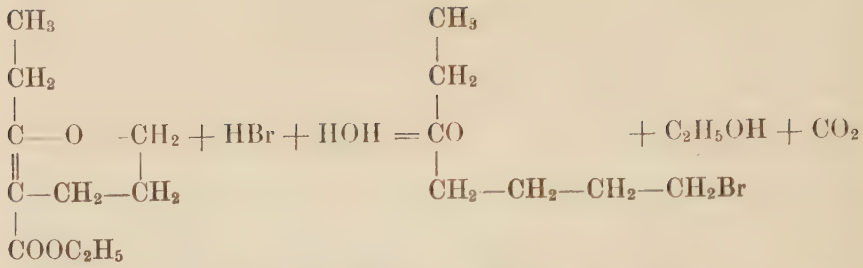
Die Synthese nahm jedoch nicht den erwarteten glatten Verlauf. Schon bei der Darstellung des Brompropylpropionylessigesters zeigte es sich, dass dieser Ester nach dem Verfahren Lipp's entweder gar nicht oder doch nur in minimalen Mengen entstand, und ebensowenig nach der Methode, die Willstätter zur Bereitung des analogen Brompropylmalonesters benutzte. Allemal entstand bei der Anwendung von nur einem Atom Natrium eine gute Ausbeute von bromfreiem Ester, während die Hälfte des angewandten Ausgangsmaterials unverändert zurückgewonnen werden konnte, ohne dass man eine isolierbare Menge des Brompropylpropionylessigesters fand.

Bei näherer Betrachtung des so entstandenen Hauptproduktes zeigte es sich, dass es nichts anderes sein konnte, als das höhere Homologe des von W. H. Perkin (jun.)[1]) beschriebenen Methyldehydrohexoncarbonsäureesters, nämlich Äthyldehydrohexoncarbonester, der also nach folgendem Schema entstanden sein musste:

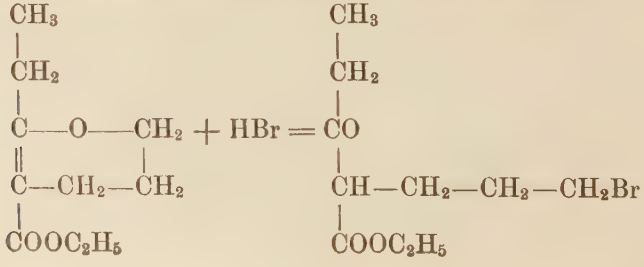


Dieser Äthyldehydrohexoncarbonester gab alle die Reaktionen, die sein niedereres Homologes zeigt: Er lieferte weder eine Bisulfitverbindung noch ein Phenylhydrazon, löste sich aber klar in konzentrierter wässriger Bromwasserstoffsäure auf, und nach einigen Minuten trat ganz wie bei Perkin eine Kohlensäureentwicklung ein. Beim Eingiessen in Wasser schied sich ein ziemlich schweres, bromhaltiges Öl aus, das sofort in der Kälte unter Wasseraustritt ein schön krystallisierendes Phenylhydrazon gab. Es war das 1-Brom-5-heptanon, dessen Entstehung wie folgt zu formulieren ist:

1) Ber. 16, 208, 1787 (1883). Vergl. Ber. 19, 1244, 2557 (1886).

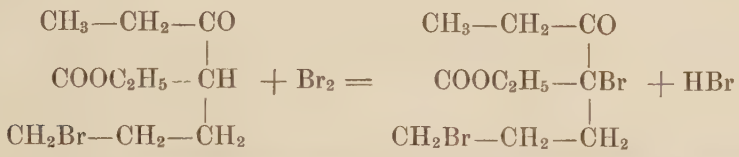


Es wäre vielleicht möglich, durch Bromierung das 1-Brom-5-heptanon in 1,4-Dibrom-5-heptanon überzuführen, das bei der Behandlung mit Methylamin ein N-Methylpyrrolidin-α-äthylketon geben würde. Aber dieser Weg war zu unsicher, deshalb, weil voraussichtlich nicht nur 1,4-Dibromheptanon, sondern auch 1,6-Dibromheptanon nebeneinander entstehen könnten, die sicher sehr schwierig von einander zu trennen wären. Ich zog daher vor, die Sprengung des Dehydrohexonringes unter Schonung der Carboxäthylgruppe zu versuchen. Da zwischen dem Inlösunggehen des Esters in konzentrierter Bromwasserstoffsäure und der Kohlensäureabspaltung eine gewisse Pause eintrat, so lag es nahe, zu glauben, dass die Verseifung erst in zweiter Phase käme, dass man also bei vorsichtigem Arbeiten in der Kälte und frühzeitigem Unterbrechen das Zwischenprodukt, den Brompropylpropionylessigester fassen könnte. Der Versuch lehrte jedoch, dass die Kohlensäureabspaltung nicht nach dem Öffnen des Ringes, sondern mindestens gleichzeitig erfolgte, da man beim Isolieren kein bromhaltiges Öl erhielt, sondern unverändertes Ausgangsmaterial. Aber ein anderer Plan war glücklicher: Man musste die Sprengung mit Bromwasserstoff in Gegenwart von veresternden Agentien ausführen, so z. B. trockenes Bromwasserstoffgas auf die absolut alkoholische Lösung des Esters einwirken lassen, da in Gegenwart von Alkohol und Bromwasserstoff unmöglich eine Verseifung eintreten konnte. Leitete man den Versuch in dieser Weise, so erhielt man leicht eine nahezu quantitative Ausbeute an dem Spaltungsprodukt, das einfach durch Anlagerung von Bromwasserstoff entstanden war:



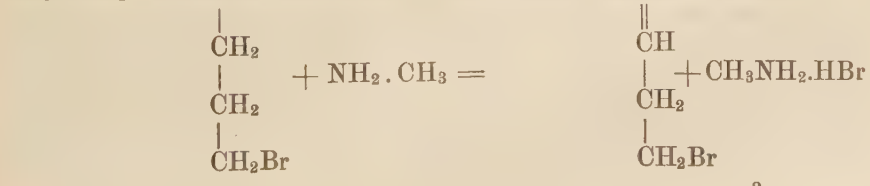
Sowohl die Art der Entstehung als auch die Analyse und die Reaktionen zeigten deutlich, dass man es hier mit einem höheren Homologen des von Lipp dargestellten Brompropylacetessigesters zu thun hatte: es war ein im Vacuum unzersetzt destillierbares, in Wasser unlösliches schweres Öl, das von Kalilauge selbst beim Kochen nicht leicht angegriffen wurde und keine Eisenchloridreaktion gab. Es war also auf diesem Umweg über den Äthyldehydrohexoncarbonester gelungen, das anfängliche Hindernis aus dem Wege zu räumen.

Dieser Brompropylpropionylessigester lässt sich leicht durch Bromierung in α,δ-Dibrompropylpropionylessigester überführen, nach der Gleichung:



An der Konstitution dieser Verbindung liess sich nicht wohl zweifeln, da das Brom schon in ziemlich starker Verdünnung mit trockenem Chloroform bei guter Kühlung augenblicklich entfärbt wurde und ein Zustand der Sättigung sich nach dem Eintragen der berechneten Menge bemerkbar machte. Das liess darauf schliessen, dass das entsprechende Wasserstoffatom in sehr beeinflusster Stelle gestanden hatte, wie es die Nachbarschaft von zwei Carbonylgruppen mit sich bringen musste. Der Dibromester selbst zeigte, wahrscheinlich aus demselben Grunde, grosse Empfindlichkeit, denn er spaltete schon bei längerem Stehen unter Dunkelwerden Bromwasserstoff ab und konnte selbst im Vakuum nicht destilliert werden.

Dieser leichten Abspaltbarkeit wegen gelang es auch nicht, ihn mit Methylamin zu kondensieren: das in benzolischer Lösung angewandte Amin nahm selbst bei ausgezeichneter Kühlung mit grosser Heftigkeit ein Molekül Bromwasserstoff heraus, das gebildete Methylaminbromhydrat schied sich sofort unter Wärmeentwicklung vollständig ab und die Benzollösung enthielt einen ungesättigten Bromester, der sicher nach der Gleichung:



entstanden war und worauf die Analysenzahlen ziemlich gut stimmten. Neben diesem Hauptprodukt fand ich in verschwindend kleiner Menge eine Base, die aber keine Pyrrolreaktion gab.

Es galt nun, dieser unerwünschten Reaktion aus dem Wege zu gehen, was durch Verseifung und Abspaltung von Kohlensäure erreicht wurde; da wegen des Bromgehaltes Alkalien hierzu nicht in Frage kommen konnten, sondern eben nur Bromwasserstoffsäure, so musste man die Ketonspaltung entweder mit konzentrierter Säure in der Kälte oder mit verdünnter Säure in der Hitze vornehmen. Alle Versuche mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure in der Kälte oder bei mässiger Wärme schlugen fehl. Verdünnte Bromwasserstoffsäure im Rohr bei Wasserbadtemperatur lieferte zwar ein Verseifungsprodukt, aber in schlechter Ausbeute und liess nach einer Analyse die Befürchtung aufkommen, dass hier noch Brom gegen Hydroxyl ausgetauscht sein könnte. Man musste daher Wasser vermeiden und ich wandte Eisessig mit gutem Erfolg an. Eisessig für sich liess den Ester vollständig unverändert, eine ca. 15 proc. Bromwasserstoffeisessiglösung dagegen brachte die gewünschte Ketonspaltung mit ziemlich guter Ausbeute zustande. Dieses Dibromketon war weit weniger zersetzlich als der Dibromester und liess sich im Vakuum fast unzersetzt destillieren. Aber es scheint bei der Verseifung eine Umlagerung stattzufinden, denn keines der mit Methylamin entstandenen Reaktionsprodukte gab eine Pyrrolreaktion. Aus dem Dibromester hatte sich vielleicht Bromwasserstoff abgespalten und in anderer Weise wieder angelagert. Einen sicheren Einblick könnten wohl am besten Oxydationsversuche gewähren.

Auf dieses Dibromketon von der vermuteten Konstitution $CH_3—CH_2—CO—CHBr—CH_2—CH_2—CH_2Br$ liess ich Methylamin in benzolischer Lösung in der Kälte einwirken. Die Reaktion ging zwar glatt vor sich, lieferte aber ein Gemenge basischer Reaktionsprodukte, aus welchen sich als hauptsächliche Bestandteile zwei verschiedene, leicht flüchtige Basen herausarbeiten liessen. Diese glichen im Habitus dem Hygrin, unterschieden sich aber von diesem in mehreren Punkten scharf. Sie gaben keine Pyrrolreaktion und zeigten beide einen niedrigeren Siedepunkt: 1. 56—57° bei 12 mm und 2. 73—74° bei 12 mm. Dagegen hatten sie dieselbe procentuelle Zusammensetzung wie das Hygrin und der Sauerstoff war auch in ihnen als Carbonylgruppe vorhanden. Die höher siedende Ketonbase gab ein krystallisierendes Chloraurat, dessen Analyse auf das Golddoppelsalz eines Isomeren des Hygrins stimmte, die andere jedoch,

die nur in geringerer Menge gewonnen worden war, verharzte so ungemein schnell an der Luft, dass es unmöglich war, charakteristische Merkmale festzustellen und Derivate zu erhalten.

Experimenteller Teil.

Propionylessigester

$CH_3—CH_2—CO—CH_2—COOC_2H_5$.

Herr Prof. E. E. Blaise in Nancy hat eine detaillierte Vorschrift des von ihm mit Hilfe von Magnesium[1]) und Jodäthyl in ätherischer Lösung mit Cyanessigester dargestellten Esters in liebenswürdigster Weise Herrn Dr. R. Willstätter übermittelt. Sein Verfahren ist, mit einigen kleinen Abänderungen, die sich bei häufigem Ausprobieren als zweckmässig erwiesen, das Folgende.

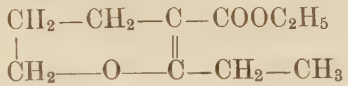
In einem Schnürkolben von zwei Litern Inhalt gibt man 40 g ölfreies Magnesiumpulver und 300 g absoluten Äther. Man verschliesst den Kolben mit einem doppelt durchbohrten Kork, in dem ein Tropftrichter und ein gebogener Vorstoss sich befinden. Der Vorstoss wird sodann mit einem möglichst langen aufsteigenden Kühler verbunden, der seinerseits mit einem Chlorcalciumrohr und einem Ableitungsschlauch für die etwa entweichenden Ätherdämpfe bis zum Boden versehen ist. Man gibt nun 250 g Jodäthyl in den Tropftrichter und lässt davon etwa 10—20 g in den Kolben. Dann taucht man den Kolben in warmes Wasser, bis die Reaktion beginnt und vertauscht schnell das warme Wasser mit kaltem, wodurch die Reaktion ganz gut gemässigt werden kann. Sobald das Sieden nachzulassen anfängt, entfernt man die Kühlung und lässt eine neue kleine Portion Jodäthyl unter Umschwenken zu. Es gelingt auf diese Weise, die stürmische Reaktion nach Belieben zu regulieren. Ist alles Jodäthyl zugegeben, so erwärmt man noch eine halbe Stunde in warmem Wasser bis zu gelindem Sieden. Nun mischt man 70 g frisch destillierten reinen Cyanessigester mit 70 g absolutem Äther und gibt diese Mischung in ganz langsamem Strahl unter lebhaftem, fortwährendem Umschütteln des Kolbens zu. Droht die Reaktion zu heftig zu werden, so unterbricht man auf kurze Zeit das Zufliessen. Wenn alles eingetragen ist, schüttelt man die Masse kräftig durch, worauf sich meistens schon der gelbe Schaum zu einer dicken grünen Flüssigkeit löst. Man lässt so unter Ausschluss von Feuchtigkeit zwei Tage

1) V. Guignard, Ann. Chem. Phys. VII, 24, 433.

stehen. Die vollständig homogene Masse wird dann vorsichtig in dem beschriebenen Apparat mit Wasser zersetzt, bis alles dünnflüssig geworden ist und darauf mit 10 proc. verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert. Man hebt die ätherische Schicht ab, wäscht sie mit 10 proc. verdünnter Schwefelsäure, mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser, trocknet über geglühtem Natriumsulfat und dunstet dann den Äther ab. Das hinterbliebene Öl, etwa 55 g, wird eine Stunde lang mit 150 g 40 proc. Bisulfitlösung geschüttelt, das ungelöst Gebliebene dann nochmals mit der entsprechenden Menge Bisulfitlösung behandelt und der ungelöste Anteil vorsichtig abgehoben. Sollte das Öl dann noch eine Eisenchloridreaktion geben, wiederholt man diesen Process und sammelt dabei immer sorgfältig die genau bekannten Mengen der Bisulfitlösung. Diese versetzt man in einen Schütteltrichter mit nahezu der berechneten Menge Sodalösung und äthert den in Freiheit gesetzten Propionylessigester aus. Die ätherische Lösung wird abgehoben, zu der wässrigen Schicht gibt man den kleinen Rest der berechneten Sodalösung zu und äthert wieder aus. Die beiden ätherischen Lösungen werden dann mit Wasser gewaschen und über geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Eine einmalige Destillation im Vakuum genügt zur vollständigen Reinigung. Der Siedepunkt wurde gefunden: Unter 11 mm Druck bei 78°, unter 10,5 mm bei 77,5°, unter 12 mm bei 79° (Qu. bis 70° i. D.).

Meine Arbeitsweise unterscheidet sich nur dadurch von derjenigen des Herrn Prof. Blaise, dass ich $2^1/_2$ Moleküle der Jodäthylmagnesiumverbindung statt 2 Moleküle anwandte. Ich fand es ausserdem zweckmässig und lohnend, 48 Stunden stehen zu lassen, und später dem Öle durch wiederholtes Ausschütteln mit Bisulfitlösung möglichst viel Propionylessigester zu entziehen. Ich konnte so die Ausbeute, die Blaise in der freundlichen Privatmitteilung zu 22,5 bis 27 Procent angibt, auf 40 Procent erhöhen (etwa gleich der Hälfte des angewandten Cyanessigesters). Den Siedepunkt gibt er zu 92° bei 17 mm an, oder bei 191° unter gewöhnlichem Druck, während ich ihn etwas niedriger fand.

Äthyldehydrohexoncarbonsäureester



Bei der Einwirkung von Trimethylenbromid und Natriumäthylat auf Propionylessigester entsteht Äthyldehydrohexoncarbonester, gleichgiltig, ob 1 oder 2 Moleküle Natriumäthylat zur Anwendung kommen.

Nach einigen Vorversuchen zeigte es sich, dass es nicht vorteilhaft ist, mit Hilfe von 2 Atomen Natrium[1]) zu kondensieren, da in diesem Falle die Ausbeute an Dehydrohexonester kaum grösser ist als bei der Verwendung von einem Atom Natrium, sondern nur die Menge von hochsiedenden Nebenprodukten vermehrt wird. Hierdurch aber geht mehr von dem kostbaren Ausgangsmaterial verloren, während man es im anderen Falle wieder gewinnen kann. Ein anderer Vorteil besteht in der kürzeren Reaktionsdauer. Ich schlug daher folgenden Weg ein:

4,0 g Natrium werden in 40 g absolutem Alkohol gelöst. Nach dem Erkalten des Natriumalkoholats werden 25 g Propionylessigester und 40 g Trimethylenbromid auf einmal zugegeben. Bald tritt unter schwacher Erwärmung die Reaktion ein, die durch einstündiges Kochen auf dem Wasserbade unter Rückflusskühlung zu Ende geführt wird. Das abgekühlte und neutral reagierende Produkt wird in Wasser gegossen und in Äther aufgenommen. Durch Extrahieren mit einer ausreichenden Menge höchstens 5 proc. Natronlauge entfernt man das unveränderte Ausgangsmaterial, das durch vorsichtiges Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure in der Kälte aus dem natronalkalischen Auszug wieder gewonnen wird. Natürlich geht immer ein ziemlich erheblicher Teil des empfindlichen Propionylessigesters durch das Behandeln mit Natronlauge und Schwefelsäure verloren, weshalb man gut daran thut, diese Regeneration unter guter Kühlung und mit möglichster Beschleunigung vorzunehmen. Immerhin konnte ich etwa 60 Procent der möglichen Menge zurückerhalten und auf dieselbe Weise wieder verwenden.

Die vom Propionylessigster befreite ätherische Lösung wurde nach mehrmaligem Waschen mit Wasser über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und darauf das Lösungsmittel abgedunstet. Zur Reinigung wird das resultierende Öl im Vakuum destilliert und der unter 11 mm Druck zwischen 95 u. 154° übergehende Anteil aufgefangen. (Geringe Mengen von Brompropylpropionylessigester befinden sich immer dabei, die aber in anbetracht der weiteren Verarbeitung nicht abgetrennt zu werden brauchen.) Die erhaltene Ausbeute beträgt 61—62 Procent der Theorie.

Eine analysenreine Substanz wurde durch mehrmaliges Fraktionieren des zwischen 100 und 110° übergehenden Anteils erhalten. Der richtige Siedepunkt liegt bei 106° unter einem Druck von 12 mm (Qu. bis 50° i. D.).

---

1) Wie W. H. Perkin, Ber. 16, 208 (1883).

0,2620 g Ester, mit Kupferoxyd verbrannt, gaben 0,6236 g CO_2 und 0,2067 g H_2O.

	Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{16}O_3$:
C Proc.	64,91	65,16
H „	8,84	8,78

Das farblose Öl gibt keine Oxymethylenreaktion mit Eisenchlorid, ist wenig schwerer wie Wasser und zeigt alle Eigenschaften seines von Perkin[1]) beschriebenen niedereren Homologen, des Methyldehydrohexoncarbonesters. Erstens: Der Ester gibt keine Bisulfitverbindung. 1 g meines Esters wurden mit 5 g Bisulfitlösung mehrere Stunden geschüttelt, wobei es weder in Lösung ging, noch eine feste Bisulfitverbindung erzeugte. Durch Ausätherung erhielt ich den unveränderten Ester quantitativ zurück. Zweitens: Mein Ester gibt kein Phenylhydrazon. 1 g Ester wurden mit 0,7 g Phenylhydrazin zwei Stunden auf dem Wasserbade erwärmt und dann 48 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Es war keine Wasserausscheidung zu bemerken. Nach dem Ansäuern wurde ein Öl mit Wasserdampf abgetrieben und aus dem wässrigen Destillat ausgeäthert. Ich bekam gegen 1 g einer Substanz, die sich sofort als unveränderter Ester zu erkennen gab. Dadurch ist sichergestellt, dass hier keine Carbonylgruppe vorliegt. Drittens zeigt mein Ester auch darin grosse Ähnlichkeit mit dem von Perkin: Er löst sich glatt in konzentrierter wässriger Bromwasserstoffsäure auf; bald nachher beginnt eine Entwicklung von Kohlensäure und beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich ein schweres Öl aus, das in Äther aufgenommen und mit Soda gewaschen wird. Nach dem Trocknen über geglühtem Natriumsulfat und Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt ein bromhaltiges Öl, das im Vakuum unzersetzt flüchtig ist und augenblicklich unter Erwärmung und Wasserausscheidung mit Phenylhydrazin unter Bildung eines bald krystallinisch werdenden Hydrazons reagiert. Es ist demnach das durch Aufsprengung des Dehydrohexonrings und durch Addition von Bromwasserstoff gebildete 1-Brom-5-heptanon.

Brompropylpropionylessigester

$$CH_3—CH_2—CO—CH(COOC_2H_5)—CH_2—CH_2—CH_2Br$$

Löst man 5 g Athyldehydrohexoncarbonsäureester in 8 g, der doppelten der theoretisch erforderlichen Menge von konzentrierter

1) W. H. Perkin (jun.), Ber. 19, 1244 und 2557 (1886).

wässeriger Bromwasserstoffsäure unter guter Kühlung auf und verdünnt, bevor eine Kohlensäureentwicklung eintritt, mit Wasser, so scheidet sich ein Öl aus, das nach dem Isolieren und Destillieren im Vakuum als unverändertes Ausgangsmaterial zu erkennen ist. Es gelingt demnach nicht, durch Bromwasserstoffsäure eine Aufspaltung des Dehydrohexonrings ohne gleichzeitige Verseifung und Kohlensäureabspaltung zu erzielen und so zum gewünschten Brompropylpropionylessigester zu gelangen.

Wendet man jedoch alkoholische Bromwasserstoffsäure an, so kommt man glatt zum Ziel: die Lösung von einem Gewichtsteil Äthyldehydrohexoncarbonsäureester in zwei Gewichtsteilen absolutem Alkohol wird unter Eiskühlung mit trockenem Bromwasserstoffgas gesättigt und über Nacht in der Winterkälte stehen gelassen. Man giesst am nächsten Morgen in Eiswasser und nimmt das ausgeschiedene schwere Öl in Äther auf. Die ätherische Lösung wird mit Sodalösung und Wasser gut ausgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird dann zweckmässig bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum entfernt, da sich das Produkt in diesem Zustande auf dem Wasserbad unter Abgabe von etwas Bromwasserstoff und Braunfärbung zersetzen würde. Man erhält so eine nahezu quantitative Ausbeute. Da das Öl sich als ziemlich rein erwies, wurde es nicht fraktioniert, zumal es sich selbst im Vakuum zu einem erheblichen Teil bei der Destillation zersetzt. Zur Weiterverarbeitung ist auch das Rohprodukt gut geeignet.

Nur eine kleine Portion wurde unter vermindertem Druck fraktioniert, das braun gefärbte Destillat nochmals mit Soda gewaschen und nach der Isolierung wiederum destilliert. Hierbei traten grosse Verluste ein, aber das nunmehr erhaltene Produkt war analysenrein und kochte ohne Zersetzung zwischen 152 und 154° unter 11 mm Druck.

0,2017 g Ester gaben nach Carius 0,1428 g AgBr.

0,2019 g Ester gaben bei der Verbrennung mit Bleichromat 0,3329 g CO_2 und 0,1189 g H_2O.

		Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{17}O_3Br$:
Br	Proc.	30,13	30,16
C	„	44,97	45,26
H	„	6,60	6,48

Der Brompropylpropionylessigester ist ein schwach gelblich gefärbtes, schweres, in Wasser unlösliches Öl, das gegen Natronlauge beständig ist und keine Eisenchloridreaktion gibt.

Lässt man ein Molekül Brom auf den Brompropylpropionylessigester einwirken, so erhält man unter Bromwasserstoffentwicklung den

α,δ-Dibrompropylpropionylessigester

$$CH_3—CH_2—CO—\underset{\displaystyle COOC_2H_5}{\overset{\displaystyle |}{C}}Br—CH_2—CH_2—CH_2Br$$

Zu einer Lösung von 58 g Brompropylpropionylessigester in 120 g trockenem Chloroform gibt man tropfenweise unter Wasserkühlung 35 g Brom in 35 g Chloroform zu. Nach dem Eintragen der ganzen Brommenge lässt man die rötliche Lösung noch eine halbe bis eine Stunde stehen; die Bromwasserstoffentwicklung hat dann aufgehört und man wäscht nun mit Wasser und Soda. Nach dem Trocknen über geglühtem Glaubersalz wird das Chloroform im Vakuum bei höchstens 40° Aussentemperatur abgedampft, wobei 74 g eines sehr schweren dunkel gefärbten Öles zurück bleiben, während 75,3 g berechnet sind. Da die Substanz sehr zersetzlich ist — sie spaltet schon bei unvorsichtigem Erwärmen oder bei längerem Stehen unter Schwarzfärbung Bromwasserstoff ab —, so gelang es nicht sie zu reinigen. Deshalb wurde von dem Rohprodukt eine Analyse gemacht.

0,2787 g Ester gaben nach Carius 0,3145 g AgBr.

	Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{16}O_3Br_2$:
Br Proc.	48,02	46,48

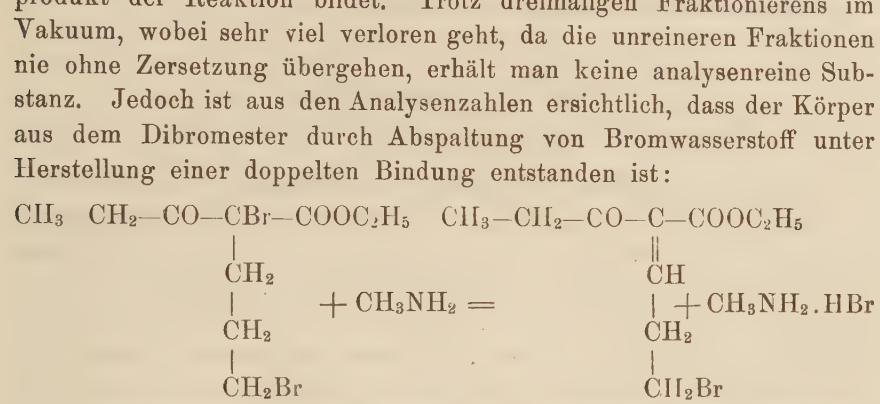
Der Analyse zufolge hatte entweder die Substanz noch eine Spur Chloroform zurückgehalten, oder es war schon eine geringe Verseifung eingetreten.

Dieser Dibromester gibt eine schwache Eisenchloridreaktion. Es empfiehlt sich, ihn wegen seiner grossen Zersetzlichkeit gleich weiter zu verarbeiten.

Produkte der Einwirkung von Methylamin auf α,δ-Dibrompropylpropionylessigester.

Behandelt man 20 g Dibromester mit 42,5 g einer etwa 20 proc. benzolischen Methylaminlösung (vier Moleküle) in der Kälte, so reagiert das Gemisch augenblicklich unter beträchtlicher Erwärmung und Abscheidung von Methylaminbromhydrat, dessen Menge sich nach etwa zwei Stunden nicht mehr vermehrt. Man verdünnt dann mit absolutem Äther und saugt die Krystalle des Bromhydrates ab; man erhält so etwa 9 g Methylaminbromid, während 13 g berechnet sind. Das ben-

zolisch-ätherische Filtrat wird darauf zur Befreiung von basischen Nebenprodukten mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt, getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Es hinterbleibt ein schweres, bromhaltiges, indifferentes Öl, dessen Menge 10,2 g beträgt und das Hauptprodukt der Reaktion bildet. Trotz dreimaligen Fraktionierens im Vakuum, wobei sehr viel verloren geht, da die unreineren Fraktionen nie ohne Zersetzung übergehen, erhält man keine analysenreine Substanz. Jedoch ist aus den Analysenzahlen ersichtlich, dass der Körper aus dem Dibromester durch Abspaltung von Bromwasserstoff unter Herstellung einer doppelten Bindung entstanden ist:



Den Siedepunkt fand ich bei 139—143° unter einem Druck von 12 mm (Qu. bis 20° i. D.).

0,1919 g Substanz gaben bei der Verbrennung mit Bleichromat 0,3263 g CO_2 und 0,1002 g H_2O.

0,2266 g lieferten 0,3863 g CO_2 und 0,1174 g H_2O.

0,1918 g gaben nach Carius 0,1307 g AgBr.

		Gefunden:			Berechnet für $C_{10}H_{15}O_3Br$:
		I	II	III	
C	Proc.	46,43	46,49	—	45,61
H	„	5,85	5,81	—	5,76
Br	„	—	—	29,00	30,39

Der schwach gelb gefärbte, schwere Ester ist gegen Permanganat in sodaalkalischer Lösung unbeständig und vollständig stickstofffrei.

Der salzsaure Auszug wurde unter guter Kühlung mit Kaliumcarbonat gesättigt, ausgeäthert und die über Kaliumcarbonat getrocknete ätherische Lösung im Vakuum eingedunstet, wobei etwa 1 g eines sehr dicken Öles hinterblieb. Dieses syrupöse Nebenprodukt, dessen Reinigung und Aufklärung wegen der geringen Menge unmöglich war, erwies sich als starke Base von hygrinartigem Geruch, gab jedoch keine Pyrrolreaktion und keine Rotfärbung mit Eisenchloridlösung. Die Substanz ist in schwefelsaurer Lösung gegen Permanganat unbeständig. In Wasser ist der Körper nur teilweise löslich und wird durch Natronlauge daraus abgeschieden. Beim Eindampfen dieser

alkalischen Flüssigkeit entweicht etwas Amin (Amidgruppe), dann bleiben die Wasserdämpfe längere Zeit neutral bis zur Natronschmelze, wo eine kräftige Aminentwicklung einsetzt (Amingruppe). Es lag also wahrscheinlich ein Gemisch von basischem Ester mit dem entsprechenden Methylamid vor.

1,4-Dibrom-5-heptanon

$$CH_3-CH_2-CO-CHBr-CH_2\cdot CH_2-CH_2Br$$

Bei der Verseifung des Dibromesters entsteht das 1,4-Dibrom-5-heptanon. Da von vornherein alle Alkalien wegen der Empfindlichkeit der Bromatome zu vermeiden waren, so wurden Verseifungsversuche mit konzentrierter wässriger Bromwasserstoffsäure angestellt. Erhitzt man mit circa 40 proc. wässriger Bromwasserstoffsäure zwei Stunden im Rohr auf 90—100°, so erhält man wegen beträchtlicher Verkohlung der Substanz eine schlechte Ausbeute an Dibromheptanon und die Analyse ergibt zu wenig Brom, sei es, dass nicht alles verseift ist, oder dass Brom gegen Hydroxyl ausgetauscht wird.

Eine befriedigende Methode ist endlich in der Verseifung mit mässig konzentriertem Eisessigbromwasserstoff gefunden worden, gemäss folgender Vorschrift: 15 g Dibromester werden mit 55 g etwa 15 proc. Bromwasserstoffeisessiglösung im Rohre eingeschmolzen und $1^1/_2$—2 Stunden im Wasserbad erhitzt. Beim Öffnen der Röhre entweicht Kohlensäure; der Röhreninhalt ist sehr dunkel gefärbt. Das Dibromketon wird auf die übliche Weise isoliert: Eingiessen des Reaktionsproduktes in Eiswasser, Aufnehmen des schwarzen Öles in Äther, Waschen der Lösung mit Soda und Trocknen über geglühtem Natriumsulfat. Es empfiehlt sich, beim Trocknen der ätherischen Lösung Tierkohle zuzusetzen, die nach einigem Schütteln die sehr dunkle Flüssigkeit erheblich entfärbt. Dann dunstet man den Äther im Vakuum ab und destilliert unter vermindertem Druck. Da auch diese Operation nicht ohne Verluste durch Zersetzung vor sich geht, wird nur ein Teil der Hauptfraktion nochmals mit Soda gewaschen und destilliert. Der Siedepunkt liegt unter 17 mm Druck bei 149 bis 150° (Qu. bis 45° i. D.). Der Analyse zufolge ist jedoch das Keton noch nicht ganz rein gewesen.

0,2382 g Keton gaben beim Verbrennen mit Bleichromat 0,2641 g CO_2 und 0,0929 g H_2O.

0,2194 g Substanz lieferten nach Carius 0,3085 g AgBr.

		Gefunden: I	II	Berechnet für $C_7H_{12}OBr_2$:
C	Proc.	30,24	—	30,88
H	„	4,37	—	4,45
Br	„	—	59,84	58,79

Das 1,4-Dibrom-5-heptanon ist ein sehr schweres Öl von gelber Farbe, das sich sehr rasch, selbst bei Abschluss der Luft, schwärzt, der Geruch ist zuerst angenehm, dann aber stechend und zu Thränen reizend. Die Ausbeute an einmal destilliertem Dibromketon betrug 45—50 Procent der möglichen Ausbeute. Auch bei diesem Körper empfiehlt sich rasches Verarbeiten wegen seiner grossen Zersetzlichkeit.

Einwirkung von Methylamin auf 1,4-Dibrom-5-heptanon.

26 g Dibromheptanon werden in einer gut schliessenden Stöpselflasche im Kältegemisch mit 61 g einer 20 proc. benzolischen Methylaminlösung (4 Moleküle) versetzt und dann bei gewöhnlicher Temperatur stehen lassen. Die Reaktion ist zu Beginn ziemlich heftig, indem sich sofort eine ölige Schicht von Methylaminbromhydrat absetzt, die sich nur ziemlich langsam vermehrt. Verdünnt man nach etwa 48 Stunden mit absolutem Äther und saugt die Krystalle ab, so erhält man fast die theoretische Menge, nämlich 21 g statt der berechneten 21,6 g Bromhydrat, und das Filtrat ist vollkommen bromfrei. Nichtsdestoweniger wurde die benzolisch-ätherische Lösung mit wenig überschüssiger verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt und die ätherische Lösung im Vakuum eingedunstet, wobei sich herausstellte, dass nur ganz geringfügige Spuren einer indifferenten Substanz darin enthalten waren.

Die salzsaure Lösung wird dann unter guter Eiskühlung mit möglichst viel festem Natron oder Kali versetzt und drei- bis viermal ausgeäthert. Am besten trocknet man die ätherische Lösung über geglühtem Baryumoxyd. Der Äther kann nur mit einem Hempelschen Aufsatz abdestilliert werden, da die Basen mit allen Lösungsmitteln ausserordentlich leicht flüchtig sind! Die Rohausbeute beträgt 11,3 g. Werden diese der fraktionierten Destillation unter vermindertem Druck unterworfen, so kann man schon an den Siedepunkten zwei verschiedene Körper beobachten, die zusammen nur 6,5 g wiegen, während der ganze Rest als dicker Syrup im Kolben zurückbleibt, der sich als vollkommen bromfrei und als stickstoffhaltig erweist.

Beim nochmaligen Fraktionieren des übergegangenen Produktes wurden zwei verschiedene Siedepunkte mit aller Schärfe festgestellt. Um ganz sicher zu sein, dass die Basen absolut wasserfrei waren, wurde stets über geglühtem Baryumoxyd destilliert. 1. Bei 56—57° unter einem Druck von 12 mm (Qu. bis 30° i. D.) ging eine fast farblose Flüssigkeit über, während das Ölbad eine Temperatur von 68° festhielt. 2. Das Thermometer stieg dann allmählich, es wurde eine Zwischenfraktion aufgefangen bis 3. ein farbloses Öl konstant zwischen 73—74° überging, bei 12 mm (Qu. bis 30° i. D.), Ölbad: 85—86°. 4. wurde ein Nachlauf abgetrennt, dessen letzte Tropfen bei 145° übergingen und eine geringe Menge eines dritten Körpers vermuten liessen, der aber nicht isoliert wurde. Der Bequemlichkeit halber wollen wir die niedrig siedende Base mit α, die etwas höher siedende mit β bezeichnen.

Aus dem Nachlauf wurde noch eine kleine Menge der β-Base vom richtigen Siedepunkt herausgeholt. Die Zwischenfraktion, die aus α und β bestand, wurde nochmals durchfraktioniert und wieder zwei reine und eine Zwischenfraktion aufgefangen, die dann noch die Gewinnung von kleinen Mengen der Basen ermöglichte. Ich hatte auf diese Weise 0,9 g der α-Base, 2 g der β-Base und 0,8 g Nachlauf in Händen. Bei der Analyse zeigten α und β dieselbe Zusammensetzung wie Hygrin. Hierbei konnten, trotz der grössten Sorgfalt bei den Stickstoffbestimmungen aus unbekannten Gründen keine besseren Zahlen erhalten werden. Auch bei Liebermann fielen die Resultate häufig viel zu hoch aus, z. B. bis zu 0,83 Procent.

α-Base:

0,1272 g Base gaben 12,6 ccm Stickstoff bei 11° und 720 mm. Reduktionsfaktor = 1,1312.

	Gefunden:	Berechnet für $C_8H_{15}ON$:
N Proc.	11,12	9,94

β-Base:

I. 0,1617 g Base lieferten 16,6 ccm Stickstoff bei 10,3° und 721 mm. Reduktionsfaktor = 1,1338.

II. 0,1267 g lieferten 13,2 ccm Stickgas bei 10,5° und 721 mm. Reduktionsfaktor = 1,1328.

III. 0,1085 g gaben bei der Verbrennung mit Kupferoxyd 0,2700 g CO_2 und 0,1069 g H_2O.

IV. (Andere Fraktion) 0,2798 g lieferten 28,3 ccm Stickstoff bei 11,7° und 720 mm. Reduktionsfaktor = 1,1252.

		Gefunden:				Berechnet für $C_8H_{15}ON$:
		I	II	III	IV	
N	Proc.	11,64	11,80	—	11,38	9,94
C	„	—	—	67,87	—	67,99
H	„	—	—	11,04	—	10,73

Diese beiden Basen zeigen ausser der gleichen empirischen Zusammensetzung auch noch im Habitus und in manchen Eigenschaften grosse Ähnlichkeit mit Hygrin. Sie sind jedoch beide von Hygrin scharf unterschieden durch das chemische Verhalten und durch die Siedepunkte: Hygrin siedet unter einem Druck von 20 mm zwischen 92 und 94°.

Die α-Base ist in frisch destilliertem Zustande ein fast farbloses, leichtes Öl von starkem Hygringeruch, das aber beim Stehen an der Luft sehr rasch verharzt, was die Untersuchung sehr erschwert. Daher mag es auch kommen, dass es sich nur zum Teil in Wasser löst. Die abfiltrierte klare Lösung trübt sich von ausgeschiedenem Öl beim Erwärmen. Silberoxyd wird von der Base beim Erwärmen reduziert unter Bildung eines Silberspiegels. Wässrige Pikrinsäure fällt ein öliges Pikrat. Die überhitzten Dämpfe der Substanz geben keine Pyrrolreaktion. Durch vorstehende Reaktionen unterscheidet sich die α-Base scharf vom Hygrin, während sie folgende mit dem natürlichen Alkaloid gemeinsam besitzt: sie ist in schwefelsaurer Lösung permanganatbeständig, gibt ein nicht erstarrendes Chloraurat und ein sehr leicht lösliches Chloroplatinat. Der Sauerstoff hat hier auch Ketoneigenschaften, wie die Bildung eines Phenylhydrazons und eines Oxims beweist, welch letzteres jedoch noch nicht krystallisiert erhalten werden konnte.

Die β-Base ist ein wasserhelles, leichtes Öl von hygrinartigem Geruch, das an der Luft und im Licht sich kaum verändert, im Gegensatz zur α-Base. Die Substanz ist mit kaltem Wasser mischbar, dagegen schwer löslich in warmem. Silberoxyd wird augenblicklich in der Kälte unter Bildung eines Silberspiegels reduziert. Wässrige Pikrinsäurelösung fällt ein gelbes Öl, Goldchlorwasserstoffsäure ein öliges Aurat, das jedoch bald krystallinisch erstarrt. Die überhitzten Dämpfe der Substanz geben keine Pyrrolreaktion. Mit Hygrin dagegen teilt die β-Base folgende Eigenschaften: Sie ist in schwefelsaurer Lösung gegen Permanganatlösung beständig, gibt kein schwer lösliches Chloroplatinat und bildet ein Phenylhydrazon. Auch ein Oxim ist dargestellt worden, das aber weder für sich noch nach dem

Anreiben mit Lösungsmitteln, noch auch als Chlorhydrat krystallisieren wollte.

Chloraurat der β-Base.

0,2 g Base werden mit verdünnter Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und mit 5,9 ccm Goldchloridlösung 1 : 9 gefällt. Das erstarrte Salz wird in wenig warmem Alkohol aufgenommen, filtriert und durch allmähliches Zusetzen von kleinen Portionen Wasser ausgefällt. Nach der völligen Ausscheidung wird das Aurat abgesogen und mit verdünntem Alkohol nachgewaschen. Das Golddoppelsalz bildet kleine, gelbe vierseitige Prismen, die zu Aggregaten vereinigt sind. Der Schmelzpunkt liegt bei 92—93,5°, wo es zu einer klaren Flüssigkeit zusammenläuft, ohne jegliche Zersetzung.

0,1615 g Aurat gaben geglüht 0,0667 g Au.

	Gefunden:	Berechnet für $AuCl_3 . C_8H_{15}ON . HCl$:
Au Proc.	41,30	40,98

Dieses Goldsalz ist in kaltem Wasser schwer, in heissem ziemlich leicht, in Alkohol in der Kälte leicht, in der Wärme sehr leicht löslich. In warmer Lösung scheidet es metallisches Gold in Flittern ab, weshalb auch der Goldgehalt zu hoch ausfällt.

In dem Nachlauf sind aller Wahrscheinlichkeit nach noch Spuren eines dritten Körpers, der ungesättigter Natur ist; im übrigen aber verhält sich diese Fraktion den beiden Ketonbasen ganz ähnlich. Bei starker Überhitzung geben die Dämpfe eine schwache Pyrrolreaktion.

* * *

Auf direkte Weise liesse sich die Existenz einer oder zweier Methylengruppen neben der Carbonylgruppe beweisen: Jede Methylengruppe neben einer Carbonylgruppe müsste sich mit Aldehyden kondensieren lassen und mit Amylnitrit eine Isonitrosoverbindung geben, so dass durch die Analyse einer solchen wohlcharakterisierten Verbindung allein die Konstitutionsfrage ohne weiteres erledigt wäre. Leider stand mir nur eine sehr kleine Menge Hygrin zur Verfügung. Die mit Amylnitrit entstandene Verbindung wollte durchaus nicht krystallisieren und Benzaldehyd und Furfurol gaben in schwach alkalischer Lösung keine Reaktionsprodukte. Sobald mir eine grössere Menge reines Hygrin zur Verfügung stehen wird, werde ich Kondensationsversuche mit Anisaldehyd, Nitrobenzaldehyd und anderen zur baldmöglichsten Lösung der Frage in Angriff nehmen.

Tabellarische Übersicht der Reaktionen der beiden Aminoketone und des Hygrins.

	α Sdp. 56—57°, 12 mm	β Sdp. 73—74°, 12 mm	Hygrin Sdp. 92—94°, 20 mm
I.	In kaltem Wasser zum Teil löslich, in warmem Wasser schwer löslich.	Mit kaltem Wasser mischbar, in warmem Wasser schwer löslich.	Mit kaltem und warmem Wasser mischbar.
II.	Gegen Permanganat in schwefelsaurer Lösung beständig.	desgl.	desgl.
III.	Ein Tropfen $AgNO_3$-Lösung erzeugt in der wässrigen Lösung der Base einen Niederschlag von Ag_2O, der in der Hitze teilweise reduziert wird und einen Spiegel bildet.	Ein Tropfen $AgNO_3$-Lösung gibt sofort einen Silberspiegel.	Ein Tropfen $AgNO_2$-Lösung gibt einen Niederschlag von Ag_2O, der auch nach dem Erhitzen in Ammoniak löslich ist, also nicht reduziert wird.
IV.	Mit wässriger Pikrinsäurelös. gelbe, ölige Fällung.	desgl.	Schön krystallinische Fällung.
V.	Mit verdünnter Salzsäure und Platinchloridlösung keine Fällung.	desgl.	desgl.
VI.	Mit verd. Salzsäure und Goldchloridlös. nicht erstarrende, ölige Ausscheidung.	Öliges Aurat, das bald krystallinisch erstarrt. Analysiert.	Öliges, nicht erstarrendes Aurat.
VII.	In ganz schwach essigsaurer Lösung mit Phenylhydrazin erwärmt, Bildg. eines gelben Hydrazons, das durch Soda aus der Lös. ausgeschieden wird.	desgl.	desgl.
VIII.	Keine Pyrrolreaktion.	desgl.	Pyrrolreaktion.